

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02949

研究課題名（和文）次世代ヒト化患者腫瘍組織移植モデルによる高精度治療創薬支援プラットフォームの確立

研究課題名（英文）Development of next-generation patient-derived xenograft models for precision medicine

研究代表者

竹中 克斗 (Takenaka, Katsuto)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：30301295

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：ヒト正常造血幹細胞のアッセイ系として開発された免疫不全マウスによる異種移植の系は、ヒト疾患再現モデルとして、造血器腫瘍・固形腫瘍の幹細胞純化や幹細胞標的治療の開発への応用が期待されている。本課題では、現在の異種移植系の問題点を克服した全般的疾患再現モデルを構築可能な患者腫瘍組織移植（PDX）モデルの開発を目指した。B6バックグラウンドで、Rag2欠損、IL2Rg欠損に、骨髄ニッチオープン化のためのKit変異を導入し、ヒトSIRPAノックインによって「完全マクロファージ寛容」導入も完了した次世代PDXモデルの完成形であるBRGhSKの樹立を完了し、本研究課題のマウスモデルの樹立に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題では、これまでの知見と実績をベースに全般的疾患再現モデルを構築可能な患者腫瘍組織移植（PDX）モデルを開発し、腫瘍性幹細胞純化や創薬開発支援の基盤整備をすすめることができた。我々が樹立したPDXモデルは、腫瘍性幹細胞の同定感度が飛躍的に高くなっており、種々の疾患モデルに応用可能で、さらに、樹立された疾患モデルマウスは、ヒト細胞の薬剤感受性試験、再生医療や分子標的治療・遺伝子治療の前臨床試験などに応用可能である。

研究成果の概要（英文）：The xenograft system developed by immunodeficient mice as an assay system for normal human hematopoietic stem cells is expected to be applied as a model for reproducing human diseases, for stem cell purification of hematologic and solid tumors, and for development of stem cell targeted therapy. In this project, we aimed to develop a PDX model capable of building a general disease recapitulation model that overcomes the problems of current xenograft systems: in a B6 background, Rag2 and IL2Rg deficiency were introduced with Kit mutations for bone marrow niche opening and “complete” by human SIRPA knock-in BRGhSK, a complete next-generation PDX model in which the introduction of “macrophage tolerance” was also completed by human SIRPA knock-in, was successfully established to establish a mouse model for this research project.

研究分野：ヒト化患者腫瘍組織移植モデル

キーワード：患者腫瘍組織移植モデル 免疫不全マウス SIRPA マクロファージ寛容 がん幹細胞

## 1. 研究開始当初の背景

正常造血幹細胞(HSC)の維持や分化・増殖機構などの解析には、in vivo でのアッセイ系の確立が必須であり、これまで、種々の重症免疫不全マウスを用いた異種移植アッセイ系が開発されてきた。いずれも T、B 細胞を欠損した NOD-scid マウスを基本として、さらに免疫不全のための修飾を加えたものである。この異種移植アッセイ系は、がん幹細胞アッセイにも応用され、1997 年、NOD-scid マウスを用いた急性骨髄性白血病(AML)における白血病幹細胞(LSC)の純化・同定によって、はじめてがん幹細胞が純化可能であることが証明された。その後、固形がんにおいても、がん幹細胞の存在が次々と明らかにされ、「がん幹細胞」の概念が広く定着するに至った。さらに、免疫不全マウスにヒトがん組織を移植した患者腫瘍組織移植モデル(patient-derived xenograft:PDX モデル)は、個々の患者のがん組織をマウスレベルで再現するモデルとして、世界中で開発が進められている。

現在、ヒト造血系アッセイのためのレシピエントマウスとしては、NOG/NSG マウスが標準的となっているが、マウス内でのヒト造血が B 細胞系に偏る、ヒト赤血球・血小板造血はほとんど認められないなど、マウス内でヒト造血を完全に再構築することは現状困難であり、HSC の機能評価として未解決の課題が残っている。また、造血器腫瘍アッセイ系としての異種移植モデルを進展させ、がん幹細胞標的治療開発には、アッセイ系の感度を高めて、いかに幹細胞分画を高度に純化するかが鍵となる。また、AML では LSC 純化とその解析によって臨床応用へ実用化可能な知見が数多く得られているが、AML 以外の多くの造血器腫瘍では、腫瘍性幹細胞研究は進んでいない。この問題解決への障壁は、現在の免疫不全マウスでは、腫瘍細胞の生着効率が著しく低く、疾患の再構築が得られないということにある。さらに一歩進んで、多くの固形腫瘍においても、異種移植アッセイにより、がん幹細胞の純化・同定が進められ、現在では、PDX モデルによる抗がん剤の治療効果予測への応用も期待されている。しかし、上記と同様に腫瘍の種類によって生着効率が低いこと、腫瘍形成に時間がかかることが問題点で、造血器腫瘍と同様に「全般的生着効率の向上」が鍵となる。また、ヒト免疫系の構築が不十分であるために、PDX モデルにおける抗体製剤や免疫チェックポイント阻害薬の評価が困難であり、ヒト造血系・免疫系を再構築したヒト化マウスにおける PDX モデルの樹立が必須となる。

我々は、NOD ライン特有の異種移植寛容の原因が *Sirpa* 多型にあることを突き止め、C57/BL6 バックグラウンドで *Rag2* および *Il2rg* を欠損したマウスに、NOD 型 *Sirpa* 変異を導入した新規免疫不全マウス(BRGS)を作製し、世界最高レベルの PDX 効率を持つことを報告した。この結果は、CD47-SIRPA 結合の強化によって、さらにヒト細胞の生着高率の改善が期待できることを示している。さらに、BRGS に、*c-KitWv* 変異を追加導入した BRGSK ラインでは、これまでのモデルでは不可能であったヒト赤芽球系・巨核球系の極めて旺盛な再構築を得た。このように、次世代モデルを構築する背景が整いつつあった。

## 2. 研究の目的

本課題では、これまでの知見と実績をベースに全般的疾患再現モデルを構築可能な PDX モデルを開発し、腫瘍性幹細胞純化、次世代 PDX プラットフォームの確立、創薬開発支援の基盤整備を行う。先行研究により、我々が独自に開発したヒト型 SIRPA のノックインによる「完全マクロファージ寛容」を導入した BRGhS マウス、*c-KitWv* 変異導入による「骨髄ニッチのオープン化」によりヒト赤芽球・巨核球系造血を構築可能な BRGSK を組み合わせ、マウス環境を改変した次世代 PDX モデル(BRGhSK)を開発する。BRGhSK マウスでは、末梢を含むマクロファージの完全寛容により、すべての腫瘍の生着効率が著しく改善することが予想され、学術的背景で述べた問題点の多くが克服可能である。我々が注目する「SIRPA-CD47 を介したマクロファージ寛容」は、異種移植の理論構築を新展開させた極めて独創的かつ有意義な発見であり、極めて独自性が高く、本課題におけるモデル開発の最終目標とする。

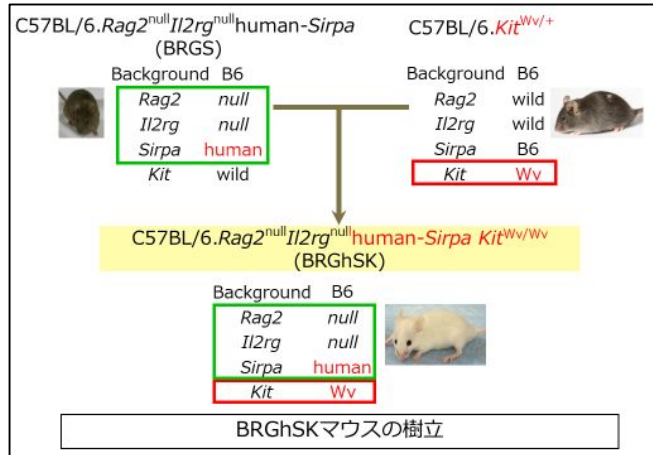
## 3. 研究の方法

### (1) BRGhSK マウスラインの樹立

我々は、BRGS に、*c-KitWv* 変異を追加導入した BRGSK ラインを樹立し、より高い PDX 効率と、これまでのモデルでは不可能であったヒト赤芽球系・巨核球系造血再構築を得ている。また、BRGS にヒト SIRPA をノックインした BRGhS ラインも樹立しており、BRGS に比較して、高い PDX 効率と、末梢でのマクロファージの完全寛容により、皮下移植した大腸癌細胞株の増殖速度の亢進が得られている。以上のこれまでの検討から、ヒト型 SIRPA を導入した BRGhS をベースラインとして、本課題では、BRGSK と BRGhS を交配し、次世代 PDX モデルの完成形である BRGhSK の樹立とラインの拡大を行う。

## (2) 腫瘍性幹細胞の純化・同定とクローンの動態解析

これまでの PDX モデルで疾患再構築が困難であった骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)の検体から臨床病態の変化に伴い経時的にがん幹細胞亜分画を純化し、BRGhSK マウスを用いた機能解析を生体内で行い、各亜分画の病態進展における役割を明らかにする。腫瘍性幹細胞の同定感度を飛躍的に上昇した本システムで、大腸癌、乳癌などの固形癌より分離した各分画の腫瘍再構築能を検証し、さらなるがん幹細胞分画の純化を目指す。



## 4. 研究成果

### (1) BRGhSK マウスの樹立

BRGS マウスをベースとして、*KitWv* ホモ変異を免疫不全マウスに導入した BRGSKWv/Wv マウスを新規樹立した。ヒト臍帯血由来 CD34+CD38-細胞を異種移植後、BRGSKWv/Wv マウスでは、マウスの骨髄において最終分化を伴うヒト赤血球・血小板造血が顕著に認められた。さらに、クロドロン酸投与によりマウスマクロファージを除去すると、骨髄から末梢血へヒト赤血球・血小板の動員が認められた。この結果は、*KitWv* 変異によるマウス KIT シグナルの減弱により、ヒト造血幹・前駆細胞(HSPC)がマウス HSPC をマウス骨髄至適微小環境から競合排除することによって、多系統への分化能が得られたことを示している。BRGSKWv/Wv マウスモデルは、赤血球・血小板を含む多系統にわたるヒト造血の研究に極めて有用なレシピエントマウスとして応用可能である。このマウスラインに完全マクロファージ寛容を導入する目的で BRGhS を交配し、最終型である BRGhSK マウスラインの樹立に成功した。現在、マウスコロニーを拡大中である。

### (2) BRGhS マウスによる異種移植モデルの確立

これまで正常 HSC、AML 幹細胞を純化してきた手法を用いて、MDS/MPN 骨髄より MDS 幹細胞分画の同定を試みた。MDS/MPN は、HSC レベルの未熟細胞のゲノム異常によって生じると考えられ、AML 幹細胞と同様に正常 HSC 分画である CD34+CD38-分画に MDS/MPN 幹細胞が存在することが予想される。我々は、CD34+CD38-分画から Thy-1、rhodamine-123、TIM-3 を組み合わせて、CD34+CD38-細胞の亜分画を 8 カラー-FACS Aria SORP を用いて高純度に分離し、上述の新規異種移植アッセイ系にて MDS/MPN 再構築能を検証中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Katagiri Takamasa, Espinoza Jorge Luis, Takenaka Katsuto, Akashi Koichi, Nannya Yasuhito, Ogawa Seishi, Nakao Shinji	4. 巻 3
2. 論文標題 Hematopoietic stem progenitor cells with malignancy related gene mutations in patients with acquired aplastic anemia are characterized by the increased expression of CXCR4	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eJHaem	6. 最初と最後の頁 669 ~ 680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jha2.515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Edahiro Yoko, Ohishi Kohshi, Gotoh Akihiko, Takenaka Katsuto, Shibayama Hirohiko, Shimizu Takayuki, Usuki Kensuke, Shimoda Kazuya, Ito Masafumi, VanWart Scott A., Zagrijtschuk Oleh, Qin Albert, Kawase Hiroaki, Miyachi Narihisa, Sato Toshiaki, Komatsu Norio, Kirito Keita	4. 巻 116
2. 論文標題 Correction to: Efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in Japanese patients with polycythemia vera: an open-label, single-arm, phase 2 study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 642 ~ 643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03440-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okada Yosuke, Takenaka Katsuto, Murata Makoto, et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Prognostic impact of complex karyotype on post transplant outcomes of myelofibrosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hematological Oncology	6. 最初と最後の頁 1076 ~ 1085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.3058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nishimura Kenichi, Konishi Tatsuya, Ochi Toshiki, Watanabe Ryuta, Noda Terutaka, Fukumoto Tetsuya, Miura Noriyoshi, Miyauchi Yuki, Kikugawa Tadahiko, Takenaka Katsuto, Saika Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 CD21lo B Cells Could Be a Potential Predictor of Immune-Related Adverse Events in Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 888 ~ 888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm12060888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mori Yasuo, Harada Takuya, Yoshimoto Goichi, Shima Takahiro, Numata Akihiko, Jinnouchi Fumiaki, Yamauchi Takuji, Kikushige Yoshikane, Kunisaki Yuya, Kato Koji, Takenaka Katsuto, Akashi Koichi, Miyamoto Toshihiro	4. 巻 116
2. 論文標題 Risk factors for late cytomegalovirus infection after completing letermovir prophylaxis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 258 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03348-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saeki Noritaka, Inoue Kazuki, Ideta-Otsuka Maky, Watamori Kunihiko, Mizuki Shinichi, Takenaka Katsuto, Igarashi Katsuhide, Miura Hiromasa, Takeda Shu, Imai Yuuki	4. 巻 132
2. 論文標題 Epigenetic regulator UHRF1 orchestrates proinflammatory gene expression in rheumatoid arthritis in a suppressive manner	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 e150533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI150533	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Edahiro Yoko, Ohishi Kohshi, Gotoh Akihiko, Takenaka Katsuto, Shibayama Hirohiko, Shimizu Takayuki, Usuki Kensuke, Shimoda Kazuya, Ito Masafumi, VanWart Scott A., Zagrijtschuk Oleh, Qin Albert, Kawase Hiroaki, Miyachi Narihisa, Sato Toshiaki, Komatsu Norio, Kirito Keita	4. 巻 116
2. 論文標題 Efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in Japanese patients with polycythemia vera: an open-label, single-arm, phase 2 study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 215 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03341-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Kana, Ikeda Shunya, Yaga Moto, Takenaka Katsuto, Hosen Naoki	4. 巻 14
2. 論文標題 Selective targeting of multiple myeloma cells with a monoclonal antibody recognizing the ubiquitous protein CD98 heavy chain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 eaax7706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.aax7706	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taniguchi Yumi, Suemori Koichiro, Tanaka Keiko, Okamoto Ai, Murakami Akiko, Miyamoto Hitoshi, Takasuka Yasunori, Yamashita Masakatsu, Takenaka Katsuto	4. 巻 29
2. 論文標題 Long-term transition of antibody titers in healthcare workers following the first to fourth doses of mRNA COVID-19 vaccine: Comparison of two automated SARS-CoV-2 immunoassays	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 534 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2023.01.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suemori Koichiro, Taniguchi Yumi, Okamoto Ai, Murakami Akiko, Ochi Fumihiko, Aono Harutaka, Hato Naohito, Osawa Haruhiko, Miyamoto Hitoshi, Sugiyama Takashi, Yamashita Masakatsu, Tauchi Hisamichi, Takenaka Katsuto	4. 巻 75
2. 論文標題 Two-Year Seroprevalence Surveys of SARS-CoV-2 Antibodies among Outpatients and Healthcare Workers in Ehime, Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 523 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7883/yoken.JJID.2022.155	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Edahiro Yoko, Ito Tomoki, Gotoh Akihiko, Takenaka Katsuto, Komatsu Norio	4. 巻 116
2. 論文標題 Clinical characteristics of Japanese patients with polycythemia vera: results of the JSH-MPN-R18 study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 696 ~ 711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03412-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Yoshinori, Ito Tomoki, Gotoh Akihiko, Nakamae Mika, Kimura Fumihiko, Koike Michiaki, Kirito Keita, Wada Hideho, Usuki Kensuke, Tanaka Takayuki, Mori Takehiko, . . . , Edahiro Yoko, Akashi Koichi, Matsumura Itaru, Takenaka Katsuto, Komatsu Norio	4. 巻 115
2. 論文標題 Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of patients with essential thrombocythemia in Japan: the JSH-MPN-R18 study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 208 ~ 221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03253-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito Noriyuki, Yamauchi Takuji, Kawano Noriaki, Ono Rintaro, Yoshida Shuro, Miyamoto Toshihiro, Kamimura Tomohiko, Shultz Leonard D., Saito Yoriko, Takenaka Katsuto, Shimoda Kazuya, Harada Mine, Akashi Koichi, Ishikawa Fumihiko	4. 巻 115
2. 論文標題 Circulating CD34+ cells of primary myelofibrosis patients contribute to myeloid-dominant hematopoiesis and bone marrow fibrosis in immunodeficient mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 198 ~ 207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03239-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ochi Toshiki, Maruta Masaki, Tanimoto Kazushi, Kondo Fumitake, Yamamoto Toshihiro, Kurata Mie, Fujiwara Hiroshi, Masumoto Junya, Takenaka Katsuto, Yasukawa Masaki	4. 巻 4
2. 論文標題 A single-chain antibody generation system yielding CAR-T cells with superior antitumor function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01791-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suemori Koichiro, Saijo Masayuki, Yamanaka Atsushi, Himeji Daisuke, Kawamura Masafumi, Haku Takashi, Hidaka Michihiro, Kamikokuryo Chinatsu, Kakihana Yasuyuki, Azuma Taichi, Takenaka Katsuto, et al.	4. 巻 15
2. 論文標題 A multicenter non-randomized, uncontrolled single arm trial for evaluation of the efficacy and the safety of the treatment with favipiravir for patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Neglected Tropical Diseases	6. 最初と最後の頁 e0009103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pntd.0009103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takenaka Katsuto, Onishi Yasushi, Mori Takehiko, Hirakawa Tsuneaki, Tada Yuuma, Uchida Naoyuki, Kobayashi Takeshi, Kanda Yoshinobu, Ozawa Yukiyasu, Ota Shuichi, Iida Hiroatsu, Fukushima Kentaro, Kimua Takafumi, Fukuda Takahiro, Atsuta Yoshiko, Matsuto Keitaro, Yamazaki Hirohito, Nakasone Hideki	4. 巻 27
2. 論文標題 Negative Impact of Cytomegalovirus Reactivation on Survival in Adult Patients with Aplastic Anemia after an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Report from Transplantation-Related Complication and Adult Aplastic Anemia Working Groups of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation and Cellular Therapy	6. 最初と最後の頁 82.e1 ~ 82.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2020.10.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jinnouchi Fumiaki, Mori Yasuo, Yoshimoto Goichi, Yamauchi Takuji, Nunomura Takuya, Yurino Ayano, Hayashi Masayasu, Yuda Junichiro, Shima Takahiro, Odawara Jun, Takashima Shuichiro, Kamezaki Kenjiro, Kato Koji, Miyamoto Toshihiro, Akashi Koichi, Takenaka Katsuto	4. 巻 115
2. 論文標題 Incidence of refractory cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 96 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03218-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------